

Trousseaus syndrom – en kombination av cancer och hyperkoagulabilitet

STROKE VANLIGAST VID CANCER I LUNGA, PANKREAS, BRÖST OCH KOLON

Trousseaus syndrom är en kombination av cancer och hyperkoagulabilitet, först beskrivet 1865 av den franske läkaren Armand Trousseau [1]. Hundra år senare rapporterades att Trousseaus syndrom är ett tillstånd av kronisk disseminerad intravasal koagulation, som leder till venös tromboembolism och artärtrombos hos cancerpatienter [2]. Vid Trousseaus syndrom är trombbildning resultatet av hemostasaktivering med olika mekanismer [3]. Patienter med cancer kan drabbas av stroke med eller utan sedvanliga strokemekanismer (Fakta 1) [4]. Kardioembolisk stroke är den vanligaste typen hos patienter med malignitet, delvis på grund av cancerrelaterad hyperkoagulabilitet [5].

Lämplig behandling av stroke hos patienter med cancer kräver förståelse av patogenetiska mekanismer och kliniska och radiologiska tecken, och detta är förutsättningen för val av korrekt behandling.

FALLBESKRIVNING

Patienten var en 61-årig man, rökare sedan ungdomen, nykter alkoholist med anamnes på upprepade pankreatiter, diabetes, depression och lungcancer av skivepiteltyp, som tidigare strål- och cytostatikabehandlats och som varit recidivfri i ungefär 9 år.

Patienten sökte på hälsocentralen på grund av nyttillkommen svullnad i höger underarm. D-dimer visade förhöjt värde på 6,31 mg/l (referensvärde <0,50 mg/l), varför patienten remitterades för ultraljudsundersökning av armen, vilken dock gav negativt resultat. Hans allmäntillstånd hade försämrats under den senaste månaden med tilltagande trötthet, nedsatt aptit och viktnedgång. Han hade svårt att röra sig i hemmet utan rullator och hade tilltagande smärta i höger ben.

Datortomografi (DT) av torax visade en 2,5 cm stor tumör i vänster underlob med lymfkörtelmetastaser i vänster hilus och supraklavikulärt till höger. Han

Nikolaos Melas, specialistläkare, strokeenhet, VO internmedicin, Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg
 ● nikolaos.e.melas@gmail.com

FAKTA 1. Strokemekanismer vid cancer

Konventionella och icke-konventionella strokemekanismer hos patienter med cancer [4].

ICKE-CANCERRELATERADE MEKANISMER (KONVENTIONELLA)

- Ateroskleros
- Kardioembolism
- Lakunära infarkter
- Ovanliga orsaker

CANCERRELATERADE MEKANISMER (ICKE-KONVENTIONELLA)

Koagulopati orsakad av

- tumörceller (särskilt adenokarcinom)
- vävnadsfaktor (tissue factor) och cancerprokoagulant
- cytokiner såsom TNF-alfa och interleukiner
- icke-bakteriell (marantisk) och icke-reumatologisk trombotisk endokardit

Tumörrocklusion

- tumöremboli
- intravaskulärt lymfom

Direkt tumörrelaterad (metastas eller hjärntumör)

- kompression eller infiltration av kärl

Behandlingsrelaterad

- hyperkoagulabilitet orsakad av cancerbehandling (cisplatin, metotrexat, L-asparaginas, bevacizumab)
- kärlstenos orsakad av strålbehandling eller kirurgi
- komplikationer i form av svampinfektioner eller infektiös endokardit

»Trousseaus syndrom är ett tillstånd av kronisk disseminerad intravasal koagulation ... hos cancerpatienter.«

HUVUDBUDSKAP

- Trousseaus syndrom är en kombination av cancer och hyperkoagulabilitet och anses vara en kronisk disseminerad intravasal koagulation, som leder till venös tromboembolism och artärtrombos.
- Vid stroke presenteras tillståndet vanligen med multipla bilaterala ischemiska hjärnlesioner både supra- och infratentoriellt.
- Trousseaus syndrom uppträder oftast hos patienter med lung-, pankreas-, bröst- och koloncancer, oftast mucinproducerande.
- Syndromet uppträder oftast inom 30 dagar efter cancerdiagnosen vid lokalt avancerad cancer eller senare vid metastaserad cancer.
- Oavsett vilken underliggande mekanism som framkallar stroke vid Trousseaus syndrom är den primära åtgärden att avlägsna tumören.
- Standardbehandling är lågmolekylärt heparin. Direktverkande orala antikoagulantia (NOAK) har hittills inte visat bättre effekt, men ytterligare studier krävs.

hade en palpabel knöl i bröstet på höger sida, vilken visade sig vara malign på mammografiundersökning. Komplettering med DT-buk visade inga metastaser. DT-ledd punktion av lungförändringen visade lungadenokarcinom.

Vid mottagningsbesöket uppgav han sig ha huvudvärk, yrsel, synbesvär och smärtor i höger axel och höger höft.

Undersökning med magnetkamera (MR) av hjärna, bäcken/höftled och axelled visade spridd sjukdom med metastaser i höger glenoid, i övre delen av bäckenet på båda sidorna, förutom i hjärnan där flera bilaterala akuta och även enstaka subakuta infarkter visades både infra- och supratentoriellt. De flesta infarktterna fanns i båda lillhjärns-hemisfärerna, occipitalt och parietalt, enstaka frontoparietalt höger och frontalt vänster samt ett par misstänkta punktformiga subakuta infarkter frontobasalt på höger sida (Figur 1).

Vid inläggning på strokeavdelning hade patienten inga fokala neurologiska bortfall, men klagade över yrsel och illamående, och han kräktes ett par gånger under vårdtiden. Telemetriövervakning under 24 timmar visade ingen avvikande hjärtrytm. Ultraljud av halskärl visade lindrig generell ateroskleros men inga stenoser eller ocklusioner.

Han genomgick transtorakal i stället för transesofageal ekokardiografi på grund av strikturanamnes utan fynd av embolikälla; inte heller påvisades några tecken till infektiös endokardit, signifikanta klaffläckage eller vitier, persisterande foramen ovale eller förmaksseptumaneurysm. Ögonundersökning visade trombos i nedre grenen av retinalartären i vänster öga.

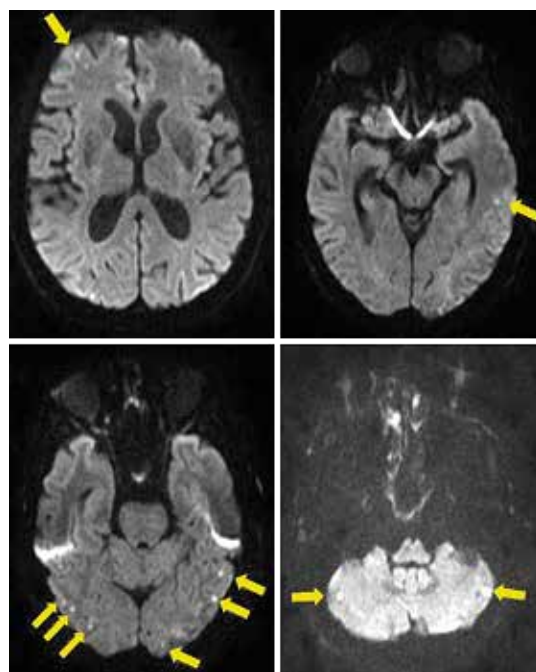
Tillståndet bedömdes som Trousseau's syndrom med multipla ischemiska hjärnförändringar från både främre och bakre cirkulationen, bilateralt i storhjärns-hemisfärer och infratentoriellt samt i retinalartär. Patienten behandlades med dalteparin (200 IE/kg). Under den resterande vårdtiden avtog illamåendet och yrseln.

Inga andra neurologiska symtom tillkom under 3 månaders uppföljning via stromottagningen.

DISKUSSION

Cancer är associerad med högre risk för ischemisk stroke [6], med högst incidens hos patienter med lung-, pankreas-, bröst- eller koloncancer, särskilt mucinproducerande [7, 8]. Risken är störst inom de första 30 dagarna efter cancerdiagnosen och senare hos patienter med metastaserad cancer [9]. Ischemisk stroke kan vara den första manifestationen av systemisk cancer [10], och cancer anses vara en av orsakerna till kryptogen stroke [11].

Cancerrelaterad hyperkoagulabilitet har en viktig roll för uppkomsten av ischemisk stroke vid Trousseau's syndrom [12, 13]. Patienter med cancer och ischemisk stroke har ett karakteristiskt mönster på diffusionsviktad MR, vilket kallas för »three territory sign« och består av multipla bilaterala infarkter från både främre och bakre cirkulationen [14]. Det finns en korrelation mellan grad av hyperkoagulabilitet och D-dimernivå [15] med sensitivitet och specificitet över



Figur 1. Diffusionsviktad MR-bild visar ischemiska förändringar supra- och infratentoriellt.

93 procent hos patienter med stroke och odiagnostiserad cancer som har D-dimer >5,5 mg/l [16].

Detta MR-mönster i kombination med symtologi som tyder på cancer (feber, svettningar och vikt-nedgång), närvaro av riskfaktorer för cancer (rökning, exponering för cancerframkallande ämnen m m) och förhöjd D-dimernivå kan fungera som ledtråd till cancerdiagnos hos patienter med kryptogen stroke [10, 16, 17]. Stroke utan konventionella strokemekanismer (ateroskleros, kardiell emboli och småkärlssjukdom) inträffar hos 40 procent av patienter med stroke och cancer [18].

Bland patienter med cancer som drabbas av stroke har lungcancer högst prevalens, särskilt adenokarcinom som debuterar utan konventionella strokemekanismer i 70 procent av fallen [19]. Cancer och stroke är båda prevalenta i de äldre åldersgrupperna. Äldre patienter med lungcancer har fördubblad risk för ischemisk stroke 1 år efter cancerdiagnos [5]. Dessutom är metastasering redan vid tidpunkten för stroke mer prevalent hos patienter med Trousseau's syndrom [18, 20].

En annan mekanism relaterad till hyperkoagulabilitet kan vara icke-infektiös endokardit, som ger lik-

»Ischemisk stroke kan vara den första manifestationen av systemisk cancer ...«

nande radiologisk bild och där transtorakal ekokardiografi inte alltid visar kardioembolisk källa [17].

Primära åtgärden att avlägsna tumören

Oavsett vilken underliggande mekanism som framkallar stroke vid Trousseaus syndrom är den primära åtgärden att avlägsna tumören. Antikoagulationsbehandling kan förbättra symtomen och förebygga flera tromboemboliska anfall. Standardbehandling anses vara lågmolekylärt heparin, vilket föredras framför vanligt heparin (icke-fraktionerat heparin), eftersom lågmolekylärt heparin inte kräver monitorering och metaanalyser har visat att lågmolekylärt heparin är överlägset vanligt heparin i termer av minskad totalmortalitet och lägre blödningsincidens [2, 21, 22].

Data från de flesta stora studier kommer från prövningar vid venös tromboembolism, där primära utfall varit lungemboli och djup ventrombos men inte stroke [23]. De senaste åren har direktverkande orala antikoagulantia (NOAK) fått en framträdande plats i behandlingen av venös tromboembolism och arteriell trombos hos patienter med Trousseaus syndrom. Enligt riktlinjerna från American Society of Clinical Oncology (ASCO) som publicerades 2015 rekommenderas emellertid inte NOAK för behandling av stroke eller venös tromboembolism hos patienter med Trousseaus syndrom [24].

En senare studie, publicerad 2017, visade att behand-

ling med NOAK hos patienter med kryptogen stroke och Trousseaus syndrom hade liknande kliniska utfall och säkerhet som lågmolekylärt heparin, men studien omfattade endast 48 patienter [25]. Ytterligare större studier bör utföras i framtiden för att få svar på denna frågeställning.

SLUTSATSER

Här beskrivs ett fall av Trousseaus syndrom hos en man med mucinproducerande metastaserat lungadenokarcinom som manifesterade sig med ischemisk stroke i form av multipla bilaterala infarkter både supra- och infratentoriellt samt i retina.

Syftet med denna artikel är att väcka uppmärksamhet på att även cancerpatienter med lindriga neurologiska symtom bör utredas med diffusionsviktad MR-undersökning, särskilt inom de första 30 dagarna efter cancerdiagnos. Även provtagning med D-dimer är av stort värde för att påvisa aktiverat koagulationssystem.

Dessutom kan underliggande Trousseaus syndrom finnas hos patienter med kryptogen stroke utan känd cancer, varför malignitetsutredning och testning med D-dimer i dessa fall är av stort värde. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2020;117:FTPY*

REFERENSER

- Trousseau A. Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. 2nd ed. Vol 3. XCIII. Phlegmatia alba dolens. Paris: Baillière et fils; 1865. p. 654-712.
- Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56(1):1-37.
- Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723-9.
- Bang OY, Seok JM, Kim SG, et al. Ischemic stroke and cancer: stroke severity impacts cancer patients, while cancer increases the number of strokes. *J Clin Neurol*. 2011;7(2):53-9.
- Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: a review of an underappreciated pathology. *Ann Neurol*. 2018;83(5):873-83.
- Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, et al. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology*. 2004;62(11):2025-30.
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol*. 2015;77(2):291-300.
- Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 2003;112(6):853-62.
- Navi BB, Howard G, Howard VJ, et al. New diagnosis of cancer and the risk of subsequent cerebrovascular events. *Neurology*. 2018;90(23):e2025-33.
- Kim SJ, Park JH, Lee MJ, et al. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLoS One*. 2012;7(9):e44959.
- Navi BB, Singer S, Merkler AE, et al. Cryptogenic subtype predicts reduced survival among cancer patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(8):2292-7.
- Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke*. 2012;43(11):3029-34.
- Seok JM, Kim SG, Kim JW, et al. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2010;68(2):213-9.
- Nouh AM, Staff I, Finelli PE. Three territory sign: an MRI marker of malignancy-related ischemic stroke (Trousseau syndrome). *Neurol Clin Pract*. 2019;9(2):124-8.
- Lee MJ, Chung JW, Ahn MJ, et al. Hypercoagulability and mortality of patients with stroke and active cancer: the OASIS-CANCER study. *J Stroke*. 2017;19(1):77-87.
- Guo YJ, Chang MH, Chen PL, et al. Predictive value of plasma (D)-dimer levels for cancer-related stroke: a 3-year retrospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(4):e249-54.
- Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and cancer - a complicated relationship. *J Neurol Transl Neurosci*. 2014;2(1):1039.
- Kim SG, Hong JM, Kim HY, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms a multicenter study in Korea. *Stroke*. 2010;41(4):798-801.
- Bang OY, Seok JM, Kim SG, et al. Ischemic stroke and cancer: stroke severely impacts cancer patients, while cancer increases the number of strokes. *J Clin Neurol*. 2011;7(2):53-9.
- Taccone FS, Jeangette SM, Bleric SA. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(4):169-74.
- Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease - native and prosthetic: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):457-82S.
- Chen W, He Y, Su Y. Multifocal cerebral infarction as the first manifestation of occult malignancy: case series of Trousseau's syndrome and literature review. *Brain Circ*. 2018;4(2):65-72.
- Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015;147(2):475-83.
- Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline updates 2014. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):654-6.
- Nam KW, Kim CK, Kim TJ, et al. Treatment of cryptogenic stroke with active cancer with a new oral anticoagulant. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(12):2976-80.

SUMMARY

Trousseau's syndrome: a combination of cancer and hypercoagulability

Trousseau's syndrome (TS) is a combination of cancer and hypercoagulability, considered to be a chronic disseminated intravascular coagulation which leads to venous thromboembolism and arterial thrombosis in cancer patients. In TS, thrombosis results from an activation of hemostasis by different mechanisms. Cardioembolic stroke is the most common type that occurs in patients with malignancy, partly due to cancer-related hypercoagulability. The classical presentation of TS comprises multiple bilateral ischemic brain lesions in both supra- and infratentorial regions of the brain. TS occurs most commonly in patients with lung, pancreas, breast and colon cancer, usually mucin-producing cancer. TS manifests most commonly within 30 days of occurrence of cancer symptoms or longer in local and metastatic cancer, respectively. Standard treatment of TS is low molecular weight heparin, whereas in recent years non-vitamin K oral anticoagulants have been tested and not shown better effect so far, but further studies are required.